

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-160474

(43)Date of publication of application : 03.06.2003

(51)Int.Cl.

A61K 9/16  
A61K 31/192  
A61P 1/04

(21)Application number : 2001-362777 (71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 28.11.2001 (72)Inventor : IKUTA HIROSHI  
YAJIMA TOSHIHISA  
HONMA DAISHIYO  
KOYAMA YUJI

(54) METHOD FOR PRODUCING SLIGHTLY SOLUBLE MEDICINE- CONTAINING SOLID PREPARATION

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To solve such problems that since the conventional method for improving elutability of a preparation formulated with a slightly soluble medicine such as sofalcone, etc., needs a process for finely grinding the medicine, the method has poor workability, and since a large amount of additives is required, the amount of the preparation is increased, and further the method has defects such as deterioration of taste, etc., by increase of an amount of powder and a large amount of a surfactant, further, it is realized that even if a preparation having a high content of the slightly soluble medicine is produced by the conventional method, the method has difficulty in actualization due to drop in elutability of the medicine; so the preparation formulated with the slightly soluble medicine having excellent elutability is provided regardless of formulation of the slightly soluble medicine in a high ratio.

**SOLUTION:** In this method for producing the slightly soluble medicine- containing solid preparation by a fluidized bed granulation method, the method comprises formulating a part or the whole of the slightly soluble medicine with a binder solution and subjecting the resulting material to fluidized bed granulation.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 04.11.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-160474  
(P2003-160474A)

(43) 公開日 平成15年6月3日(2003.6.3)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード(参考)
A 6 1 K 9/16		A 6 1 K 9/16	4 C 0 7 6
	31/192	31/192	4 C 2 0 6
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願2001-362777(P2001-362777)

(22) 出願日 平成13年11月28日(2001.11.28)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社  
東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 生田 弘史

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 矢島 稔央

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性薬物含有固形製剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ソファルコンなどの難溶性薬物配合製剤の溶出性を改善する従来の方法は、薬物を微細に粉碎する工程が必要なため作業性が悪く、多量の添加剤が必要なことから製剤量の増加を招いていた。また、粉剤の量の増加、大量の界面活性剤による味の悪化などの欠点もあった。さらに、従来の方法で難溶性薬物の高含有製剤を製造しても、薬剤の溶出性が低下してしまうことから実施が困難であることがわかった。本発明は難溶性薬物を高含有率で配合しながらも、優れた溶出性を有する難溶性薬物配合製剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 流動層造粒法により難溶性薬物含有固形製剤を製造する方法において、難溶性薬物の一部または全部を結合液に配合し、流動層造粒したことを特徴とする、難溶性薬物含有固形製剤の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】流動層造粒法により難溶性薬物含有固形製剤を製造する方法において、難溶性薬物の一部または全部を結合液に配合して流動層造粒したことを特徴とする、難溶性薬物含有固形製剤の製造方法。

【請求項2】難溶性薬物がソファルコンである請求項1記載の難溶性薬物含有固形製剤の製造方法。

【請求項3】製剤中に配合する難溶性薬物のうち10～50%を結合液に配合したことを特徴とする請求項1記載の難溶性薬物含有固形製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、難溶性薬物、特にソファルコンを高濃度で含有する製剤を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ソファルコンは胃潰瘍、胃炎などの治療薬として広く使われている薬剤であるが、難溶性のため製品化するためには溶出性の改善が必要であった。

【0003】従来、ソファルコンの溶出性を改善する技術として、界面活性剤を添加する方法（特開平11-335280）、ソファルコン粒子の微細化と溶解助剤を配合する方法（特開平4-112824）などが開示されている。

【0004】また特開2000-86509号公報には、ソファルコンとヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリエチレングリコールを溶剤に懸濁、練合、溶解（溶剤留去）した後にラウリル硫酸ナトリウム等を添加することにより溶解性を改善する方法が開示されている。

【0005】その様に難溶性薬物を製品化するためには溶出性の向上が必要であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従来知られている溶出性の改善方法は、難溶性薬物を微細に粉碎する工程が必要のため作業性の低下を招き、また、多量の添加剤が必要なことにより製剤のかさの増加、大量の界面活性剤による味の悪化などの欠点があった。

【0007】また、一般的な製法で高含有製剤を製造すると、薬剤の溶出性が低下してしまうことから実施が困難であることがわかった。

【0008】本発明は難溶性薬物を高含有率で配合しながらも、優れた溶出性を有する難溶性薬物配合製剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、課題を解決するために種々検討した結果、流動層造粒を行う際に、難溶性薬物を溶解または分散させた結合液を用いて流動層造粒を行うと、難溶性薬物を高含有率で配合することができ、さらに得られた造粒物は溶出性にも優れて

いることを見出し本発明を完成した。

【0010】すなわち本発明は、流動層造粒法により難溶性薬物含有固形製剤を製造する方法において、難溶性薬物の一部または全部を結合液に配合し、流動層造粒したことを特徴とする、難溶性薬物含有固形製剤の製造方法である。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の製造方法は難溶性薬物を流動層造粒する場合に適用可能であるが、薬剤にソファルコンを用いるときに特に有効である。

【0012】本発明で行う流動層造粒で用いる結合液は界面活性剤、水溶性賦形剤などの配合成分を精製水などの溶媒に溶解し、その中に難溶性薬物を溶解または分散させることによって得ることができる。

【0013】本発明で結合液に配合する難溶性薬物の量は、製剤全体に配合する薬物の5～100%の割合であり、好ましくは10～50%である。配合する難溶性薬物は結合液に配合する量が多いほど溶出性の向上が可能であるが、結合液量が増加してしまうことから作業性の低下を招いてしまうためである。

【0014】ここで結合液に配合する難溶性薬物は、製剤に薬物を均一に添加するために、湿式粉碎により微細に粉碎したものが好ましく用いられる。

【0015】本発明の結合液に配合する界面活性剤としてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリル酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどがあげられる。

【0016】結合液に配合する界面活性剤の配合量は、製剤全体の難溶性薬物に対して、1～20質量%が好ましく、3～10質量%が特に好ましい。

【0017】本発明の結合液に配合する水溶性賦形剤としては乳糖、D-マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトールなどがあげられ、結合液中に配合する量は製剤全体の難溶性薬物に対して5～100質量%、好ましくは10～50質量%である。

【0018】本発明で行う流動層造粒法では、通常使用される添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤（流動化剤）などを配合することができる。具体的には賦形剤としては、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ぶどう糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、 $\alpha$ -デキストリン、 $\beta$ -デキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリ

エチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどがあげられる。

【0019】崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分 $\alpha$ 化デンプンなどがあげられる。

【0020】結合剤としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、 $\alpha$ 化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルなどがあげられる。

【0021】滑沢剤（流動化剤）としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどがあげられる。

【0022】また、他の薬効成分（ケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、ロートエクスなど）も配合することができる。

【0023】本発明の製造方法は難溶性薬物を配合した結合液にする他は通常の流動層造粒法と同様にして行うことができる。

【0024】得られた造粒物はそのまま粒剤として、または通常の方法でカプセル剤などの固形製剤にすることもできる。

【0025】

【発明の効果】本発明により、ソファルコンなどの難溶性薬物を高濃度に含有しながらも溶出性に優れた製剤を製造する事が可能となった。これにより製剤の少量化、服用性の向上などがはかられたソファルコン配合製剤の提供が可能になった。

【0026】

【実施例】以下、実施例および試験例により、本発明を詳細に説明する。

実施例 1

ソファルコン 85 g にリン酸水素カルシウム 100 g、マンニトール 260 g を加え混合、篩過したものを粉体層とした。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20 g およびポリソルベート 80 5 g を精製水 400 g に溶解した中に、さらにマンニトール 15 g を溶解後、ソファルコン 15 g を添加し湿式粉碎したものを結合液として用い、流動層造粒機で造粒、乾燥し細粒剤を得た。

【0027】実施例 2

ソファルコン 75 g にリン酸水素カルシウム 100 g、マンニトール 250 g を加え混合、篩過したものを粉体層とした。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20 g、ポリソルベート 80 5 g を精製水 400 g に溶解した中に、さらにマンニトール 25 g を溶解後、ソファルコン 25 g を添加し湿式粉碎したものを結合液として用い、流動層造粒機で造粒、乾燥し細粒剤を得た。

【0028】比較例 1

ソファルコン 100 g にリン酸水素カルシウム 100 g、マンニトール 275 g を加え混合、篩過したものを粉体層とした。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20 g、ポリソルベート 80 5 g を精製水 400 g に溶解したものを結合液として用い、流動層造粒機で造粒、乾燥し細粒剤を得た。

【0029】比較例 2

ソファルコン 100 g にリン酸水素カルシウム 100 g、マンニトール 270 g、シュガーエステル 10 g を加え混合したものを粉体層とした。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20 g を精製水 400 g に溶解したものを結合液として用い、流動層造粒機で造粒、乾燥し細粒剤を得た。

【0030】

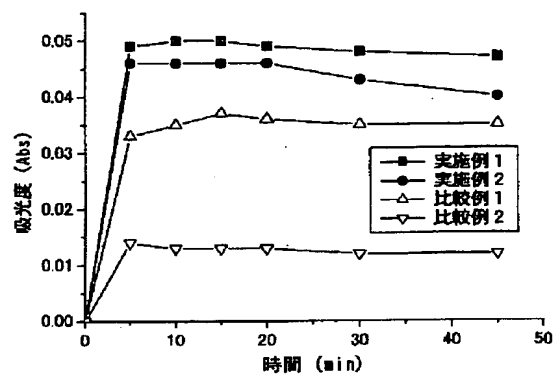
試験例（ソファルコン含有製剤のパドル法 100rpm、pH1.2 の溶出試験）実施例 1、2 および比較例 1、2 の製剤について溶出試験を実施した。各例の pH1.2 での溶出試験結果を図 1 に示した。

【0031】図 1 から明らかなように、本発明の製法により製造した製剤は、従来法で製造した高含有率のソファルコン製剤と比較して明らかに溶出性に優れることがわかった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】パドル法（100rpm）により pH1.2 で行ったソファルコンの溶出試験の結果を示した図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 本間 大章  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 小山 雄二  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA31 CC16 DD09 DD26 DD38  
EE32 FF05 GG13  
4C206 AA01 AA02 DA30 MA02 MA05  
MA61 NA11 ZA68